

11246

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR BERNARDO SEPULVEDA G."  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

TÍTULO

**"FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA RECAÍDA BIOQUÍMICA  
DESPUES DE PROSTATECTOMÍA RADICAL EN EL CANCER DE  
PRÓSTATA LOCALIZADO"**

TESIS QUE PRESENTA EL  
**DR. IGOR OCTAVIO VELAZQUEZ MORALES**  
PARA OBTENER EL DIPLOMA  
EN LA ESPECIALIDAD EN  
UROLOGÍA

**ASESOR: DR HUGO WINGARTZ PLATA**

---

MÉXICO, D.F.

FEBRERO, 2004



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Dr. Antonio Castellanos Olivares  
Jefe de la División de Educación e Investigación en Salud  
Hospital de Especialidades C.M.N. Siglo XXI

  
Dr. Eduardo Alonso Serrano Brambila  
Jefe del Servicio de Urología  
Hospital de Especialidades C.M.N. Siglo XXI

  
Dr. Hugo F. Wingartz Plata  
Médico Adscrito al Servicio de Urología  
Hospital de Especialidades C.M.N. Siglo XXI

  
SUBSECCIÓN DE INVESTIGACIÓN  
DIVISIÓN DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

## AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Octavio y Bibiana, por su infinito amor, su incondicional apoyo y estar conmigo en todo momento.

A mis hermanos, Leonor y Edgar, por su tolerancia y cariño.

A Julia, por seguir compartiendo tantas cosas.

A mi tío José Luis, por el gran apoyo que me ha brindado.

Al Dr. José María Pérez Avilés †, por su ayuda, su enseñanza y ejemplo.

Al Dr. Luis Mendieta Cuellar, por su amistad, confianza e impulso.

A mis profesores, gracias por guiarme en el camino del trabajo, responsabilidad y disciplina.

## ÍNDICE

	Pág.
RESUMEN .....	1
ANTECEDENTES .....	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	5
HIPÓTESIS .....	6
OBJETIVO .....	7
MATERIAL, PACIENTES Y METODOS .....	8
▪ DISEÑO DEL ESTUDIO .....	8
▪ UNIVERSO DE TRABAJO .....	8
▪ DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES .....	8
▪ SELECCIÓN DE LA MUESTRA .....	9
▪ PROCEDIMIENTOS .....	9
ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	12
CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	13
RECURSOS .....	14
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....	15
RESULTADOS .....	16
DISCUSIÓN .....	19
CONCLUSIÓN .....	22
ANEXOS .....	23
▪ TABLAS .....	23
▪ GRÁFICAS .....	24
▪ HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS .....	25
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	27

## RESUMEN

**INTRODUCCION:** El empleo rutinario del antígeno prostático específico (APE) ha permitido detectar a pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado en edades más tempranas y ser sometidos a prostatectomía radical (PR). Se espera que posterior a la PR el valor del APE disminuya a menos de 0.5 ng/mL. Los niveles ascendentes del APE después de haber disminuido por debajo de 0.5 ng/mL en el postoperatorio, sugiere recaída de la enfermedad.

**OBJETIVO:** Analizar los factores de riesgo asociados a recaída bioquímica del cáncer de próstata clínicamente localizado, después de prostatectomía radical.

**METODOS:** Se estudiaron retrospectivamente 53 pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado de nuestro servicio sometidos a prostatectomía radical retropúbica y linfadenectomía pélvica bilateral en el periodo comprendido entre enero de 1994 y diciembre del 2001. Se analizaron los factores de riesgo de los pacientes con y sin recaída bioquímica (grupo I y grupo II, respectivamente) en un seguimiento promedio de 6 años. El término de recaída bioquímica para un paciente con cáncer de próstata clínicamente localizado y que es sometido a prostatectomía radical, se determina cuando han ocurrido al menos 2 mediciones separadas del APE por encima del valor de detección (0.5 ng/mL o más) en el seguimiento postoperatorio y después de 4 semanas de haberse realizado la cirugía. Se tomó como umbral del valor de detección del APE el valor de 0.5 ng/mL. Los pacientes que nunca registraron una disminución menor de 0.5 ng/mL después de la cirugía, se consideraron como portadores de enfermedad diseminada.

**RESULTADOS:** De los 53 pacientes de este estudio, 16 sufrieron recaída bioquímica (30%) (grupo I) y 37 pacientes no presentaron recaída bioquímica (70%) (grupo II). En el grupo I, 7 pacientes (44%) presentaron un examen dígito rectal (EDR) sospechoso sin una diferencia significativa ( $p=0.749$ ), 14 pacientes (88%) tuvieron un APE  $>10$  ng/ml con una diferencia significativa ( $p=0.0239$ ), 9 pacientes (56%) un estadio no órgano-confinado sin una diferencia significativa ( $p=0.696$ ) y 9 pacientes (56%) un Gleason  $>7$  sin una diferencia significativa ( $p=0.779$ ). En el grupo II, 20 pacientes (54%) presentaron un EDR sospechoso sin una diferencia significativa ( $p=0.542$ ), 3 pacientes (8%) tuvieron un APE  $>10$  ng/ml con una diferencia significativa ( $p=0.0142$ ), 6 pacientes (16%) un estadio no órgano-confinado con una diferencia significativa ( $p=0.0412$ ) y 8 pacientes (22%) un Gleason  $>7$  con una diferencia significativa ( $p=0.0449$ ). Al realizar el análisis entre ambos grupos, el APE preoperatorio  $>10$  ng/ml tuvo una diferencia estadística significativa ( $p=0.0235$ ) e igualmente al comparar con el APE preoperatorio  $<10$  ng/ml también hubo una diferencia significativa ( $p=0.0337$ ). Al comparar el estadio no órgano-confinado entre ambos grupos hubo una diferencia significativa ( $p=0.0494$ ). Respecto a la suma de Gleason no se encontró una diferencia significativa entre ambos grupos ( $p=0.0932$ ).

**CONCLUSION:** Los factores de riesgo predictivos para recaída bioquímica identificados en este estudio fueron el APE preoperatorio  $>10$  ng/mL y el estadio patológico no órgano-confinado (pT3).

## ANTECEDENTES

El empleo rutinario del antígeno prostático específico (APE) durante los últimos doce años ha resultado en un incremento importante en el diagnóstico de pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado en edades más tempranas. Esto ha originado un aumento en la realización de la prostatectomía radical (PR) como tratamiento definitivo para el cáncer de próstata localizado. 1-3

La literatura reporta una disminución aproximada del 52% de pacientes con enfermedad avanzada al momento de la presentación y un aumento mayor a 3 veces de pacientes sometidos a prostatectomía radical como tratamiento de la enfermedad localizada. 4, 5

Se espera que posterior a la prostatectomía radical, el valor del APE disminuya a menos de 0.5 ng/mL. Los niveles ascendentes del APE después de haber disminuido por debajo de 0.5 ng/mL en el postoperatorio, sugiere recaída de la enfermedad. De tal manera, la primera evidencia de recaída de la enfermedad después de PR es la elevación constante y progresiva de los valores del APE que precede a la recurrencia clínica del cáncer de próstata. 2, 6-7

La probabilidad de recaída bioquímica reportada en grandes series, a los 5 y a los 10 años, varía del 20 al 31%, y 27% al 53%, respectivamente; existen varios factores que influyen en la diferencia de los resultados reportados en la literatura, entre los que se encuentran la duración del seguimiento y la definición de recaída bioquímica con APE (0.2 a 0.6 ng/mL). 1, 7-11

Posterior al tratamiento quirúrgico es importante vigilar el comportamiento de los niveles del APE, ya que aquellos pacientes que nunca alcanzan un descenso del APE por debajo del nivel de detección (0.5 ng/mL), se consideran como portadores de enfermedad diseminada, y, aquellos que presentan un aumento acelerado del APE después de la cirugía sugieren la

presencia de enfermedad metastásica. Se considera que aquellos pacientes que permanecen con niveles indetectables de APE durante largos periodos, de 2 a 4 años o más, y posteriormente con incrementos graduales en el APE, podrían tener recurrencia local de la enfermedad únicamente. 8-10

Pound y cols. reportaron que aproximadamente una tercera parte de los pacientes con recurrencia clínica tenían evidencia de enfermedad localmente avanzada y el 70% tenían metástasis a distancia, otros autores igualmente señalan una baja probabilidad para recurrencia local, del 10 al 25%, con recaída bioquímica. 9 El examen dígito rectal (EDR), el ultrasonido transrectal, la tomografía computarizada, la imagen por resonancia magnética, el indio-111 marcado o ProstaScint y la biopsia de la anastomosis uretrovesical, solos o en combinación, presentan una baja especificidad y sensibilidad para determinar si es recurrencia local, regional o metastásica. 12-15. Soloway y Neuländer señalan que al presentarse una elevación del APE después de la PR, un 50% de los urólogos recomiendan observación únicamente, el 30% sugieren alguna forma de tratamiento hormonal y el resto proponen radioterapia; esto refleja la carencia de un consenso en el tratamiento de los pacientes con recaída bioquímica después de la PR, de cualquier manera, los efectos de cualquier tratamiento deben ser evaluados en base a las consideraciones sobre la progresión de la enfermedad, la sobrevida y calidad de vida. 15-16

Sobre las bases de la vida media del APE, se considera que el valor del APE debería declinar a niveles indetectables dentro de los 21 y 30 días posterior a la prostatectomía radical para el cáncer de próstata órgano-confinado. La frecuencia recomendada para la determinación de APE en el seguimiento posterior a la cirugía es variable, sin embargo, una práctica común es tomar determinaciones de APE cada 3 meses en el primer año de seguimiento, cada 6 meses entre los 2 y 5 años y posteriormente cada año. 9, 17

En pacientes sometidos a prostatectomía radical como tratamiento para cáncer de próstata órgano-confinado, la recaída bioquímica se considera cuando han ocurrido al menos 2 mediciones separadas del APE por encima del

valor de detección (0.5 ng/mL o más) en el seguimiento postoperatorio; por lo anteriormente expuesto, el objetivo de la presente comunicación es establecer la importancia de tener bien definidos los factores predictivos de riesgo de recaída bioquímica en pacientes con adenocarcinoma de próstata clínicamente localizado, hasta este momento no hay algún estudio similar o igual dentro del Instituto Mexicano del Seguro Social que lo demuestre, y la relación pronóstica que guardan estos factores es variable en los diferentes estudios reportados por lo que es necesario conocer si en nuestra población existe constancia en estos factores o nuestra población tiene factores de riesgo específicos para recaída. 9, 18

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Serán el antígeno prostático específico (APE) preoperatorio, el examen digito rectal (EDR), el estadio patológico y la suma final de Gleason (basado en el espécimen de la prostatectomía) factores predictivos de riesgo para la recaída bioquímica en pacientes sometidos a prostatectomía radical para tratamiento del adenocarcinoma de próstata clínicamente localizado?

## HIPÓTESIS

Los factores predictivos de riesgo para la recaída bioquímica del cáncer de próstata clínicamente localizado posterior a la prostatectomía radical son el APE preoperatorio, el examen dígito rectal, el estadio patológico y la suma final de Gleason de la pieza quirúrgica.

## OBJETIVO

Analizar los factores de riesgo asociados a recaída bioquímica del cáncer de próstata clínicamente localizado, después de prostatectomía radical como tratamiento definitivo.

1. Examen dígito rectal (EDR)
2. APE preoperatorio
3. Estadío patológico
4. Suma final de Gleason de la pieza quirúrgica

## MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS

### DISEÑO DEL ESTUDIO:

Casos y controles anidado en una cohorte retrospectiva.

### UNIVERSO DE TRABAJO:

Constituido por 53 pacientes del Servicio de Urología del Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda G" del Centro Médico Nacional Siglo XXI, con diagnóstico preoperatorio de cáncer de próstata clínicamente localizado, y sometidos a prostatectomía radical como tratamiento definitivo entre los años de 1994 al 2001.

### DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES:

#### A) INDEPENDIENTES:

- Examen dígito rectal
- APE preoperatorio
- Estadío patológico
- Suma final de Gleason de la pieza quirúrgica

#### B) DEPENDIENTES:

- El término de recaída bioquímica para un paciente con cáncer de próstata clínicamente localizado y que es sometido a prostatectomía radical, se determina cuando han ocurrido al menos 2 mediciones separadas del APE por encima del valor de

detección (0.5 ng/mL o más) en el seguimiento postoperatorio y después de 4 semanas de haberse realizado la cirugía.

**C) DE CONFUSIÓN:**

- Edad de los pacientes

**SELECCIÓN DE LA MUESTRA:**

**A) CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Pacientes sometidos a prostatectomía radical con linfadenectomía pélvica bilateral para el tratamiento de cáncer de próstata clínicamente localizado.

**B) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- Resultado histopatológico de la linfadenectomía pélvica bilateral positivo para adenocarcinoma de próstata.
- Que el paciente no presente descenso del APE preoperatorio un mes después de la prostatectomía radical, o que el descenso del APE preoperatorio no sea menor a 0.5 ng/mL.
- Falta de seguimiento por abandono del tratamiento del paciente.

**PROCEDIMIENTOS:**

En el periodo comprendido entre enero de 1994 y diciembre del 2001, en el Servicio de Urología del Hosp. de Especialidades del C.M.N. Siglo XXI, se han identificado 53 pacientes sometidos a prostatectomía radical por cáncer de próstata clínicamente localizado, todos fueron sometidos a linfadenectomía pélvica bilateral con estudio histopatológico transoperatorio de los ganglios linfáticos para confirmar si existían metástasis en el diagnóstico de adenocarcinoma de la próstata preoperatoriamente establecido. Se estudiaron

de manera retrospectiva y conforman la cohorte con seguimiento completo para el análisis del presente estudio. Se analizaron los diferentes factores de riesgo de los pacientes que presentaron recaída bioquímica (grupo I) y los que no la presentaron (grupo II), todos con un seguimiento postoperatorio promedio de 6 años.

La evaluación preoperatoria comprendió el análisis de la edad, comorbilidad, sintomatología clínica, examen dígito rectal, APE inicial, auxiliares de gabinete (USG renal y vesical, TAC abdómino-pélvica, tele de tórax, gammagrama óseo), USGTR con toma de biopsias prostáticas, evaluándose el patrón de Gleason de la biopsia prostática y el número de biopsias positivas. En el transoperatorio se evaluaron los hallazgos macroscópicos de la linfadenectomía pélvica bilateral y de la pieza quirúrgica (próstata).

En el postoperatorio se identificaron las características histopatológicas de la pieza quirúrgica, registrándose la suma de Gleason, los márgenes quirúrgicos, invasión perineural, capsular y a vesículas seminales. Se obtuvo el estadio patológico de acuerdo a la Clasificación TNM de la UICC. 19

El seguimiento de los casos consistió en el registro periódico de las cifras de APE desde la primera lectura al mes de realizada la prostatectomía radical, cuatro lecturas en el primer año del postoperatorio, tres lecturas entre los 2 y 5 años, y posteriormente cada año en los siguientes. El APE ha sido medido rutinariamente de muestras séricas enviadas al laboratorio de Hormonas y Marcadores tumorales del Departamento de Andrología del Servicio de Urología de éste hospital a través de quimioluminiscencia con un analizador DPC IMMULITE PSA con un rango de sensibilidad "informable" de 0.3 a 150 ng/ml.

Para el presente estudio, se definió como recaída bioquímica el presentar al menos dos mediciones separadas del APE con un valor superior al valor de detección (0.5 ng/mL o más) en el seguimiento postoperatorio y

posterior a 4 semanas de haberse realizado la cirugía. Se tomó como umbral del valor de detección del APE el valor de 0.5 ng/mL ya que en nuestro laboratorio no se cuenta con métodos de técnicas ultrasensibles que detecten valores por debajo de 0.1 ng/mL. Los pacientes que nunca registraron una disminución menor de 0.5 ng/mL después de la cirugía, fueron considerados como portadores de enfermedad diseminada.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se estimó la incidencia de recaída bioquímica de todos los pacientes con cáncer de próstata órgano-confinado sometidos a prostatectomía radical.

Se realizó una prueba de  $X^2$  de tendencia lineal para establecer la asociación entre los distintos estratos pronósticos al diagnóstico y la incidencia de recaída bioquímica, se realizó un análisis multivariado para identificar cuál de los diferentes factores de riesgo señalados tiene mayor relevancia en la incidencia de la recaída. El análisis de riesgo se estimó por razón de momios.

Se consideró significativa una  $p < 0.05$ .

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para la revisión de los expedientes se contó con la autorización de los pacientes, explicándoles ampliamente en que consistía el estudio, el tipo de información que sería obtenida de los expedientes que conformaría la base de datos y que por supuesto es completamente confidencial, todos los pacientes se encuentran en seguimiento definitivo en la Consulta Externa del Servicio de Urología del Hosp. Especialidades C.M.N. S. XXI y se contó con el apoyo de los médicos de base adscritos al servicio para obtener dicha información.

## RECURSOS

### A) HUMANOS:

- Director de la Investigación
  - Dr. Hugo F. Wingartz Plata  
Médico adscrito al Servicio de Urología del Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda G." del Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS.
- Investigador Asociado
  - Dr. Igor Octavio Velázquez Morales  
Residente de 5º Año de Urología del Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda G." del Centro Médico Nacional Siglo IMSS.
- Asesor de la Investigación
  - Dr. Eduardo A. Serrano Brambila  
Jefe del Servicio de Urología del Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda G." del Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS.

### C) MATERIALES:

Expedientes clínicos del Servicio de Urología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS.

### D) FINANCIEROS:

No se requirió financiamiento económico adicional. Los costos de papelería e impresión fueron cubiertos por los investigadores.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	2004				
<del>Tiempo</del> Etapa	Feb	Mar	Abr	May	Jun
Planeación	: : : : : : : : : : : : : : : : : : : :				
Aprobación		: : : : : : : : : : : : : : : : : : : :			
Ejecución			: : : : : : : : : : : : : : : : : : : :		
Análisis Estadístico				: : : : : : : : : : : : : : : : : : : :	
Proyecto Tesis					: : : : : : : : : : : : : : : : : : : :

## RESULTADOS

De los 53 pacientes que conformaron la cohorte, después de la cirugía y durante un seguimiento postoperatorio promedio de 6 años, la edad promedio fue de 64 años (rango 45-75 años).

Al momento inicial del diagnóstico, de los 53 pacientes, 27 pacientes (51%) presentaban un examen dígito rectal sospechoso de malignidad y el APE inicial tuvo una mediana de 12.3 ng/ml (rango 0.6-51.3); a todos los pacientes se les clasificó preoperatoriamente en un estadio clínico según la TNM: 7 pacientes como T1A (13%), 11 pacientes como T1B (21%), 8 pacientes como T1C (15%), 13 pacientes como T2A (24%), 11 pacientes como T2B (21%) y 3 pacientes como T2C (6%) (ver gráfica 1).

De los 53 pacientes de este estudio, 16 sufrieron recaída bioquímica (30%) ( Grupo I ) y 37 pacientes no sufrieron recaída bioquímica (70%) ( Grupo II ).

En el grupo I el promedio de tiempo de recaída fue de 33 meses (rango 24 a 42 meses).

Al realizar el análisis de los factores predictivos de riesgo para el grupo I se encontraron los siguientes resultados:

El examen dígito rectal se encontró sospechoso en 7 pacientes (44%), los restantes 9 (56%) presentaron examen dígito rectal normal, y no se encontró una diferencia estadísticamente significativa ( $p= 0.749$ ).

Respecto al APE preoperatorio, se realizó el corte a un valor de  $>10$  ng/mL y  $<10$  ng/mL, 14 pacientes (88%) presentaron un APE  $>10$  ng/mL y 2 pacientes (12%) un APE  $<10$  ng/mL, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p= 0.0239$ ).

En cuanto al estadio patológico se estableció el corte como cáncer órgano-confinado (pT1 y pT2) y no órgano-confinado (pT3 y pT4), los pacientes se estadificaron de la siguiente manera: 7 pacientes (44%) con cáncer órgano-confinado y 9 (56%) con cáncer no órgano-confinado, sin encontrarse una diferencia estadísticamente significativa ( $p= 0.696$ ).

Al comparar la suma de Gleason en el reporte histopatológico final, se encontró un Gleason  $>7$  en 9 pacientes (56%), y un Gleason  $<7$  en los restantes 7 pacientes (44%), sin una diferencia estadísticamente significativa ( $p= 0.779$ ) (ver tabla 1).

Al realizar el análisis de los factores predictivos de riesgo para los pacientes del grupo II, se encontraron los siguientes resultados:

El examen dígito rectal se encontró sospechoso en 20 pacientes (54%), los restantes 17 (46%) presentaron examen dígito rectal normal, y no se encontró una diferencia estadísticamente significativa ( $p= 0.542$ ).

Respecto al APE preoperatorio, 3 pacientes (8%) presentaron un APE  $>10$  ng/mL y 34 pacientes (92%) un APE  $<10$  ng/mL, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p= 0.0142$ ).

En cuanto al estadio patológico los pacientes se estadificaron de la siguiente manera: 31 pacientes (84%) con cáncer órgano-confinado (pT1 y pT2) y 6 pacientes (16%) con cáncer no órgano-confinado (pT3 y pT4), encontrándose una diferencia estadísticamente significativa ( $p= 0.0412$ ).

Al comparar la suma de Gleason en el reporte histopatológico final, se encontró un Gleason  $>7$  en 8 pacientes (22%), y un Gleason  $<7$  en los restantes 29 pacientes (78%), con una diferencia estadísticamente significativa ( $p= 0.0449$ ) (ver tabla 1).

Al realizar el análisis estadístico entre ambos grupos se encontró una diferencia significativa en el APE preoperatorio  $> 10$  ng/ml ( $p= 0.0235$ ), en el APE preoperatorio  $< 10$  ng/ml ( $p= 0.0337$ ), y en el estadio patológico no órgano-confinado (pT3 y pT4) ( $p= 0.0494$ ), el resto de los factores de riesgo analizados en este estudio (el examen dígito rectal y la suma Gleason) no mostraron una diferencia estadísticamente significativa (ver tabla 1).

## DISCUSIÓN

El cáncer de próstata es la neoplasia más común que ocurre en los varones. Su detección, tratamiento y seguimiento presenta particularidades y dilemas respecto a su manejo. La determinación del APE ha incrementado notoriamente el descubrimiento de la enfermedad local. Así mismo, posterior al tratamiento definitivo del cáncer de próstata, el seguimiento, vigilancia y desenlace de la enfermedad se evalúan sensiblemente con las cifras de APE. Dicha sensibilidad para la determinación del APE anticipa la detección clínica de fallas al tratamiento quirúrgico.

En este estudio se encontró un 30% de recaída bioquímica, otros autores como Pound y cols. reportaron una tasa de recaída bioquímica del 15% a los 5 años de seguimiento, <sup>20-21</sup>. Obek y cols. reportaron una tasa de recaída bioquímica del 13% a los 2 años de seguimiento, <sup>22</sup>. Catalona y Smith reportan una tasa del 22% a los 5 años, <sup>23</sup>. Kupelian y cols. del 19% a los 2 años de seguimiento, <sup>24</sup>, y Soloway y Neulander reportan una tasa de recaída bioquímica del 24% a 5 años de seguimiento. <sup>16</sup>. De acuerdo al estudio de Pound y cols. el 34% de los pacientes con recaída bioquímica desarrollaron metástasis en un intervalo de 8 años si la terapia al momento de la recaída bioquímica no era instituida y el promedio de sobrevida fue de 5 años a partir del desarrollo de la metástasis. Por otro lado, Soloway reportó que no existe una diferencia estadística en la sobrevida a 10 años entre los pacientes con y sin recaída bioquímica después de la prostatectomía radical. <sup>7-9, 25</sup>

El diagnóstico temprano de los pacientes con enfermedad recurrente basada en determinaciones del APE, con la subsecuente mejor vigilancia, permite iniciar el manejo más temprano en los pacientes con recaída bioquímica y que potencialmente se traduciría en una mejoría en la sobrevida. Se han descrito diversos factores de riesgo para recaída y progresión de la enfermedad, entre los cuales se encuentran los evaluados en el presente estudio, sin embargo, estos factores se encuentran intrínsecamente

relacionados existiendo variaciones en cada población estudiada, de tal forma que no pueden evaluarse de manera aislada.

El riesgo relativo para desarrollar recaída bioquímica depende de varios factores clínicos y patológicos tanto preoperatorios como postoperatorios. Análisis multivariados indican que los factores predictivos independientes más significativos son el APE preoperatorio (algunos autores lo consideran el factor predictivo más importante en la recaída bioquímica) <sup>16-17</sup>, el estadio clínico-patológico (que se apoya en el examen dígito rectal y Clasificación TNM), <sup>19</sup>, y la suma final de Gleason (basado en el espécimen de la prostatectomía); según Pound y cols. <sup>9</sup> los pacientes con recaída bioquímica después de PR tienen un 73% de posibilidades de permanecer libres de metástasis en los primeros 5 años de la recaída bioquímica si la suma de Gleason era de 7 o menos y solo un 40% si la suma era mayor de 7. Los pacientes de alto riesgo generalmente son definidos por presentar un estadio patológico mayor de T2b, una suma de Gleason mayor de 7 y un valor de APE preoperatorio mayor a 20 ng/mL. <sup>11, 17</sup>

Otros factores predictivos adicionales aceptados son la existencia de márgenes quirúrgicos positivos (las diferentes series señalan que de un 28% al 40% de los pacientes con márgenes quirúrgicos positivos desarrollan recaída bioquímica posterior a la PR). <sup>1, 9, 11</sup> Otros autores como Scattoni y cols, señalan que hay factores de riesgo predictivos para recurrencia local del cáncer de próstata como lo serían un Gleason menor de 7, la no invasión a vesículas seminales o a ganglios linfáticos pélvicos, un APE detectable después de un año de realizada la PR y con una velocidad menor de 75 ng/mL/año, mientras que los factores predictivos para recurrencia metastásica serían un Gleason mayor de 7, invasión a vesículas seminales, ganglios linfáticos pélvicos positivos, un APE detectable antes de un año de realizada la PR y con velocidad mayor a 75 ng/mL/año. <sup>26</sup>

En nuestro estudio el APE preoperatorio se ha identificado como un factor de riesgo para la recaída, la cifra de APE inicial mayor de 10 ng/ml mostró un riesgo da casi 3 veces más para recaída bioquímica, y al realizar el

análisis estadístico en ambos grupos se encontró una diferencia significativa. Respecto al estadio patológico final casi un 50% de los pacientes con recaída tuvieron un estadio igual o más avanzado que pT3 y al comparar ambos grupos se encontró una diferencia significativa al analizar la variable del estadio no órgano-confinado. La existencia de márgenes quirúrgicos positivos e involucro de vesículas seminales claramente fueron observados en el grupo con recaída (en más del 50%), datos que concuerdan con lo publicado en la literatura. Soloway reporta que los pacientes con márgenes quirúrgicos positivos tienen 4 veces más riesgo de presentar recaída bioquímica que aquellos con márgenes quirúrgicos negativos) o con involucro de vesículas seminales o ganglios linfáticos. 16, 27-28

Igualmente el tiempo de seguimiento posterior de la prostatectomía radical es controversial, Kattan y cols. reportaron que la recaída después de 7 años es rara, pero en la serie descrita por Pound y cols. del Johns Hopkins Hospital indicaron que la elevación del APE fue de un 19% entre los 6 a los 9 años de seguimiento y del 4% posterior a más de 10 años de seguimiento, en consecuencia la determinación del APE debería seguir aun después de intervalos prolongados libres de enfermedad. 1, 9, 29-30 Este estudio tiene un seguimiento postoperatorio promedio de 6 años hasta este momento.

En otras poblaciones la edad ha sido reconocida como factor de riesgo para la recaída bioquímica, en nuestro estudio se observó una tendencia con una edad mayor en los que tuvieron recaída.

Probablemente debido al tamaño de la muestra de éste estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al realizar el análisis estadístico de los resultados, existiendo la posibilidad de pasar por alto alguna diferencia clínicamente significativa, ese error suele conocerse como error tipo II o  $\beta$  y suele considerarse entre el 0.20 y el 0.10 para muchos proyectos de investigación.

## CONCLUSIÓN

Los factores de riesgo predictivos para recaída bioquímica posterior a la prostatectomía radical como tratamiento del cáncer de próstata clínicamente localizado identificados en este estudio fueron el APE preoperatorio  $>10$  ng/mL y el estadio patológico no órgano-confinado. Estos datos son consistentes de acuerdo a lo reportado en la literatura mundial y se deben tener en cuenta para identificar a los pacientes que tienen mayores posibilidades de sufrir recaída bioquímica, además de iniciar el tratamiento temprano y dirigido de enfermos potencialmente curables.

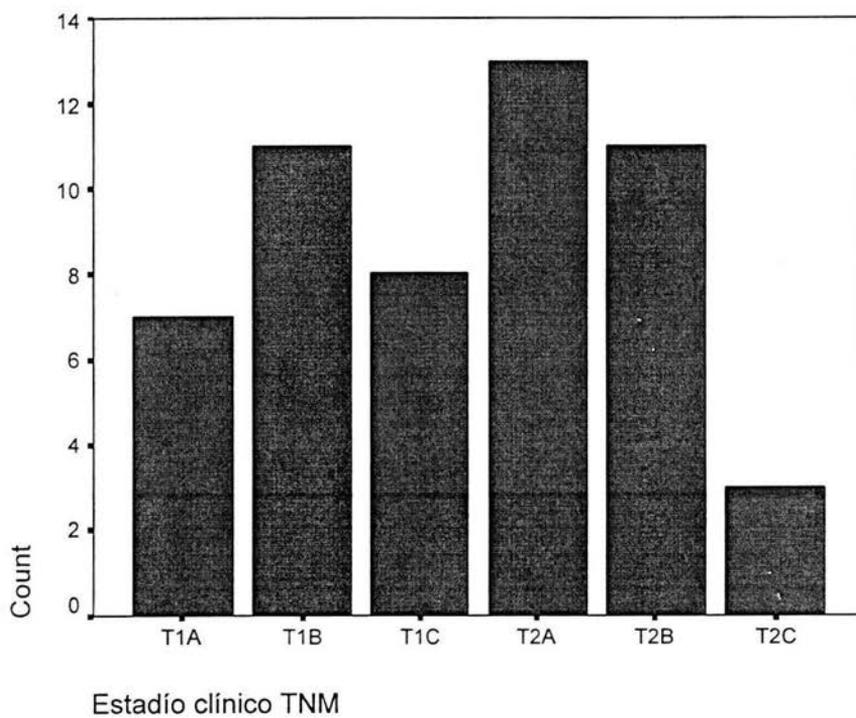
## ANEXOS

**TABLA 1. ANALISIS DE LAS VARIABLES EN AMBOS GRUPOS.**

	<b>Grupo I Pac. con recaída bioquímica</b>	<b>Grupo II Pac. sin recaída bioquímica</b>	
<b>Variable</b>	<b>No. pacientes(%)</b>	<b>No. pacientes(%)</b>	<b>*p=</b>
Examen dígito rectal sospechoso	7 (44%)	20 (54%)	0.748
Examen dígito rectal normal	9 (56%)	17 (46%)	0.846
*p=	0.749	0.542	
APE preoperatorio >10 ng/ml	14 (88%)	3 (8%)	0.0235
APE preoperatorio < 10 ng/ml	2 (12%)	34 (92%)	0.0337
*p=	0.0239	0.0142	
Organo-confinado pT1 y pT2	7 (44%)	31 (84%)	0.0678
No órgano-confina pT3 y pT4	9 (56%)	6 (16%)	0.0494
*p=	0.696	0.0412	
Gleason > 7	9 (56%)	8 (22%)	0.0932
Gleason < 7	7 (44%)	29 (78%)	0.0655
*p=	0.779	0.0449	

\* Significancia estadística <0.05

GRAFICA 1. ESTADIO CLINICO TNM PREOPERATORIO.



HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

**“ANALISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA RECAIDA BIOQUIMICA DESPUES DE PROSTATECTOMIA RADICAL EN EL CANCER DE PROSTATA LOCALIZADO”**

Caso No: \_\_\_\_\_

Fecha de la Prostatectomía Radical: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

Comorbilidad: \_\_\_\_\_ Tratamiento: \_\_\_\_\_  
Tiempo de evolución: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Sintomatología Clínica:**

SUOB: \_\_\_\_\_ SUIB: \_\_\_\_\_ Hematuria: \_\_\_\_\_ RAO: \_\_\_\_\_

**Laboratoriales Preoperatorios:**

Hb: \_\_\_\_\_ Hto: \_\_\_\_\_ Leuc: \_\_\_\_\_ Gluc \_\_\_\_\_ Urea: \_\_\_\_\_  
Creat: \_\_\_\_\_ Tp: \_\_\_\_\_ Ttp: \_\_\_\_\_  
EGO: \_\_\_\_\_ UC: \_\_\_\_\_

APE Inicial al Diagnóstico: \_\_\_\_\_ ng/mL

ERD: No sospechoso: \_\_\_\_\_ Sospechoso confinado \_\_\_\_\_  
Sospechoso con extensión capsular \_\_\_\_\_ Volumen: \_\_\_\_\_ grs

Fecha de Diagnóstico de Ca Próstata por USGTR biopsia:

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Gleason biopsia: Patrón: \_\_\_\_ y \_\_\_\_ Suma: \_\_\_\_\_ No. biopsias  
positivas: \_\_\_\_\_

Estadio Patológico (TNM): \_\_\_\_\_ <T2c: \_\_\_\_\_ >T2c: \_\_\_\_\_

USGTR: \_\_\_\_\_ grs datos: \_\_\_\_\_

TAC: datos: \_\_\_\_\_

Tele tx: \_\_\_\_\_ GGO: \_\_\_\_\_

.....  
HallazgosTransQx: \_\_\_\_\_

Gleason pieza quirúrgica: Patrón: \_\_\_ y \_\_\_ Suma: \_\_\_\_\_

Margen Qx: Positivo \_\_\_\_\_ Negativo: \_\_\_\_\_

Apex o uretra: \_\_\_\_\_ Invasión perineural: \_\_\_\_\_

Base vesical: \_\_\_\_\_ Capsula: \_\_\_\_\_

Anterior: \_\_\_\_\_ Vesículas seminales: \_\_\_\_\_

Num. cadenas ganglionares positivas: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ negativas

.....  
APE Post Prostatectomía Radical: \_\_\_\_\_ ng/mL

Fecha: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**APE en el 1er año del seguimiento posoperatorio:**

APE: \_\_\_\_\_ ng/mL Fecha: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

APE: \_\_\_\_\_ ng/mL Fecha: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

APE: \_\_\_\_\_ ng/mL Fecha: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**APE en el 2do al 5to años de seguimiento posoperatorio:**

APE: \_\_\_\_\_ ng/mL Fecha: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

APE: \_\_\_\_\_ ng/mL Fecha: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

APE: \_\_\_\_\_ ng/mL Fecha: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

APE: \_\_\_\_\_ ng/mL Fecha: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

APE: .....

**APE Primera recaída bioquímica:**

Titulación única  $\geq 0.5$  ng/mL: \_\_\_\_\_ ng/mL Fecha: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Titulaciones consecutivas  $\geq 0.5$  ng/mL: \_\_\_\_\_ ng/mL Fecha: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

\_\_\_\_\_ ng/mL Fecha: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

\_\_\_\_\_ ng/mL Fecha: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ .....

Tiempo de duplicación del APE desde la primera recaída: \_\_\_\_\_  
días/meses/años

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Pound CR, Laufer M, Carducci M, Eisenberger M. Management of patients with rising prostate-specific antigen after radical prostatectomy. *Urology* 2000; 55(3): 309-315.
2. Brawer MK, Stamey T, Jackson F. Perspectives on prostate cancer diagnosis and treatment: a roundtable. *Urology* 2001; 58: 135-140.
3. Litwin MS, Pasta DJ, Stoddard ML. Epidemiological trends and financial outcomes in radical prostatectomy among Medicare beneficiaries 1991 to 1993. *J Urol* 1998; 160: 445-448.
4. Hu JC, Gold KF, Pashos CL. Temporal trends in radical prostatectomy complications from 1991 to 1998. *J Urol* 2003; 169: 1443-1448.
5. Gee WF, Holtgrewe HL, Blute ML. 1997 American Urological Association Gallup survey: changes in diagnosis and management of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia, and other practice trends from 1994 to 1997. *J Urol* 1998; 160: 1804-1807.
6. Stephenson RA. Population-based prostate cancer trends in the PSA era: data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. 1998. *J Urol* 2000; 197: 19-23.
7. Montie JE. Follow up after radical prostatectomy or radiation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2000; 192: 673-676.
8. Jhaveri FM, Zippe CD, Klein EA. Biochemical failure does not predict overall survival after radical prostatectomy for localized prostate cancer: 10-years results. *Urology* 1999; 58: 884-890.
9. Pound CR, Partin AW, Epstein J. Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin North Am* 1997; 24: 395-406.
10. Blute ML, Bergstralh EJ, Partin AW, Walsh PC, Kattan MW, Scardino PT, et al. Validation of Partin tables for predicting pathological stage of clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2000; 164: 1591-1595.
11. Lieskovsky G, Bochner BH, Skinner EC. Evaluation of 20-year experience with radical retropubic prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate (abstract). *J Urol* 1999; 161: A329.

12. Salomon CG, Flisak ME, Olson MC. Radical prostatectomy: transrectal sonographic evaluation to assess for local recurrence. *J Urol* 1998; 149: 713-719.
13. Kramer S, Gorich J, Gottfried HW. Sensitivity of computed tomography in detecting local recurrence of prostatic carcinoma following radical prostatectomy. *J Urol* 1997; 170: 995-999.
14. Kahn D, Williams RD, Manyak MJ. <sup>111</sup>Indium-capromab pendetide in the evaluation of patients with residual or recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol* 1998; 159: 2041-2046.
15. Ornstein DK, Colberg JW, Virgo KS. Evaluation and management of men whose radical prostatectomies failed: results of an international survey. *Urology* 1998; 52: 1047-1054.
16. Soloway MS, and Neulander EZ. Failure after radical prostatectomy. *Urology* 2003; 61: 30-36.
17. Epstein JI, Partin AW, Sauvageot J. Prediction of progression following radical prostatectomy: a multivariate analysis of 721 men with long-term follow up. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 286-292.
18. Polascik, TJ, Oesterling JE, and Partin AW. Prostate specific antigen: A decade of discovery - what we have learned and where we are going. *J Urol* 1999; 162: 293-299.
19. Sobin LH, and Wittekind. International Union Against Cancer (UICC): TNM Classification of Malignant Tumours. Wiley-Liss, New York, 2003.
20. Pound CR, Partin AW, Eisenberger M. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999; 281: 1591-1597.
21. Partin AW, Leslie AM, Lamm DM, Walsh PC. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urology* 2001; 58: 843-848.
22. Obek C, Sadek S, Lai S. Positive surgical margins with radical retropubic prostatectomy: anatomic site-specific pathologic analysis and impact on prognosis. *Urology* 1999; 54: 682-688.
23. Catalona WJ, and Smith DS. Cancer recurrence and survival rates after anatomic radical retropubic prostatectomy for prostate cancer: intermediate-term results. *J Urol* 1998; 160: 2428-2434.
24. Kupelian PA, Katcher J, Levin HS. Stage T1-2 prostate cancer: a multivariate analysis of factors affecting biochemical and clinical failures after radical prostatectomy. *J Urol* 1997; 137: 1043-1052.

25. Partin AW, Pearson JD, Landis PK. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology* 1994; 43: 649-654.
26. Scattoni V, Montorsi F, Picchio M, Roscigno M. Diagnosis of local recurrence after radical prostatectomy. *BJU* 2004; 93(5): 680-688.
27. Zincke H, Oesterling JE, Blute ML. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol* 1994; 152: 1850-1857.
28. Ohori M, Wheeler TM, Kattan MW. Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 1995; 154: 1818-1824.
29. Oesterling JE. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1991; 145: 907-923.
30. Partin AW, and Oesterling JE. The clinical usefulness of prostate specific antigen: update 1994. *J Urol* 1994; 15: 1358-1368.